



TITLE:

# ヒト癌への免疫療法の応用とその 問題点 (招請講演)

AUTHOR(S):

桜井, 実

---

CITATION:

桜井, 実. ヒト癌への免疫療法の応用とその問題点 (招請講演). 泌尿器科  
紀要 1979, 25(5): 407-411

ISSUE DATE:

1979-05

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/122438>

RIGHT:

## 招請講演

## ヒト癌への免疫療法の応用とその問題点

三重大学医学部小児学科教室

桜井 実

APPLICATION OF CANCER IMMUNOTHERAPY  
IN MAN AND ITS FUNDAMENTAL PROBLEMS

Minoru SAKURAI

*From the Department of Pediatrics Mie University, School of Medicine*

Based upon the knowledges of animal experiments, some of the basic problems were discussed on the application of immunotherapy in human cancers.

It was stressed, from our animal experiments, that the immunological eradication of residual tumor cells was rather strictly limited in the immune host, and the adequate cytoreduction by anti-cancer agents was essential for the establishment of successful immunotherapy.

Since the analysis of specific antigens in individual human cancers is still difficult at present situation, it was rational to use cryoreserved autologous cancer cells as specific antigen for immunotherapy.

The clinical use of immunopotentiators should be reevaluated carefully for dose and route of administration, and it was proven that immunopotentiators might enhance the tumor death in experimental mice, depending on the minute differences of their doses.

Among numerous trials of immunotherapy in man, the successful results had been obtained so far only in patients with minimal tumor load such as stage I, and II.

The newer approach of immunotherapy along with intensive chemotherapy is to be evaluated among patients with advanced cancer.

1960年代はじめに G. Klein らにより Forey の腫瘍特異免疫に関する実験が再確認されて以来、実験腫瘍免疫学は急速な進歩をみるに至った。これらの基礎的研究を基盤として、免疫療法の考えが人癌にも応用され、わが国においても種々の癌に対して臨床的にも広く実施されている。しかし、その効果に関しては、なお確定的なものではなく、むしろ、免疫療法に対して懐疑的な見方をする臨床家も多い。人癌における腫瘍免疫の基礎的事項については未開の分野が多く、今日行なわれている免疫療法の多くの試みが必ずしも、その適応、選択、方法の面で適正ではないとも思われる。実験腫瘍免疫学でえられた成果の基本を守りつつ、適正な応用がなされれば、免疫療法は今後、癌治療の重要な1手段になることは疑いがないと思われる。この意味で、私は当教室で行なってきた基礎的研究をもとにして、人癌への免疫療法応用に関する問題を取り挙げ、人癌免疫療法の現況について若干のべたい。

## 1) 腫瘍特異抗原

免疫療法の目的については種々見解があると少なくとも、腫瘍細胞を target cell として行なうべきと考える。一般に、動物腫瘍では、癌化が起ると、腫瘍特異抗原が発現されることは明らかにされているが、人癌においては、その存在を証明することが純系動物を用いる実験腫瘍と異なり、複雑困難となるので特異抗原に関する研究は最も遅れている。実験腫瘍のうち、ウイルスに誘導された腫瘍では宿主に関係なく、ウイルス共通の腫瘍特異抗原が存在すること、発癌剤により誘導されたものでは、同種の腫瘍でも、宿主により異なった特異抗原が発現する。人癌の原因が不詳の現在、特異抗原の性状がいかなるものかを推測することはできない。したがって、特異免疫療法を行なう際には、特異抗原として自家腫瘍細胞を用いることが望ましいと考えられる。

小児リンパ性白血病は、私どもの研究結果を含めて、宿主間に共通する白血病細胞特異抗原が存在することを示唆する報告が多いので、特異免疫療法の抗原として、他家白血病細胞も使用している。腫瘍細胞の抗原性は弱く、抗原処理の仕方によっては免疫接種により、腫瘍増殖を促進する、いわゆる immunological enhancement を起す可能性もあるので注意を要する。弱い腫瘍抗原性を増強させる方法は今後検討されるべき重要な問題であるが、現在細胞の neuraminidase 処理、化学物質による細胞膜の modification, viral oncolysis などの研究がすすめられている。

## 2) 免疫療法が成立するための条件

人癌の免疫療法は動物実験での基礎的データを無視してはありえないと思われるが、この意味で私どもの行なった実験腫瘍における若干の知見をのべたい。A/Jax ニウスに自然発症し、株化したリンパ肉腫では  $1 \times 10^6$  個を正常無処置マウスに皮下移植すると平均 13.6 日後に全身性 lymphomatosis を起して死亡する。しかし、腫瘍細胞移植後 7 日目に L-asparaginase 1500 単位を腹腔内に投与すると一旦、皮下腫瘍、脾腫は消失するが、結局 lymphomatosis にて死亡する。このように化学療法により部分的に治療したマウスに種々の免疫療法を行なった。Fig. 1 はその治療実験例を示した。これらの結果は抗原処理の方法や使用した免疫賦活剤により成績はことなるが X 線または紫外線照射細胞と BCG の併用で 30~40% の完全治癒がえられた。

つぎに BDF<sub>1</sub> マウスに L1210 白血病細胞  $1 \times 10^6$  を移植し 3 日後に methyl CCNU で部分治療し、種

々の免疫賦活剤と照射腫瘍細胞とを併用して治療を行なった。Fig. 2 はその 1 実験例である。しかし、このような免疫療法の成績は各実験ごとに相異がみられた。その主要因として免疫療法に先がけて行なう化学療法の効果が重要である。すなわち、実験マウスのうち、化学療法のみを受けた対照群のマウスの 50% death の日数が延長するほど免疫療法による効果がえられることが L1210 白血病で明らかにされた (Fig. 3)。また、免疫療法により治癒されたマウスリンパ球は位差顕微鏡下で観察した結果、抗腫瘍性をえており、生細胞の再移植実験でも特異抗腫瘍免疫能がえられていることが証明された。しかし、ここで注目すべきは、L1210 白血病およびリンパ肉腫ともに宿主の抗移植能は限られており  $1 \times 10^4$  個を越えるとほと

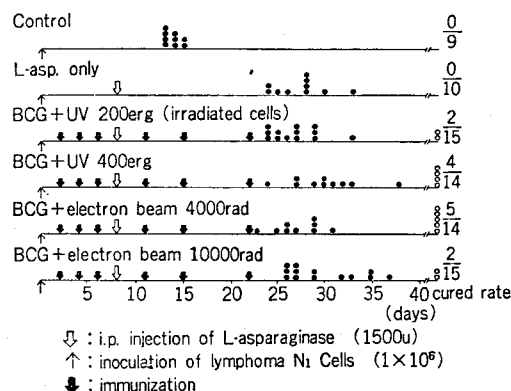


Fig. 1. Active specific immunotherapy with UV or electron beam irradiated Lymphoma cells mixed with BCG as adjuvant.

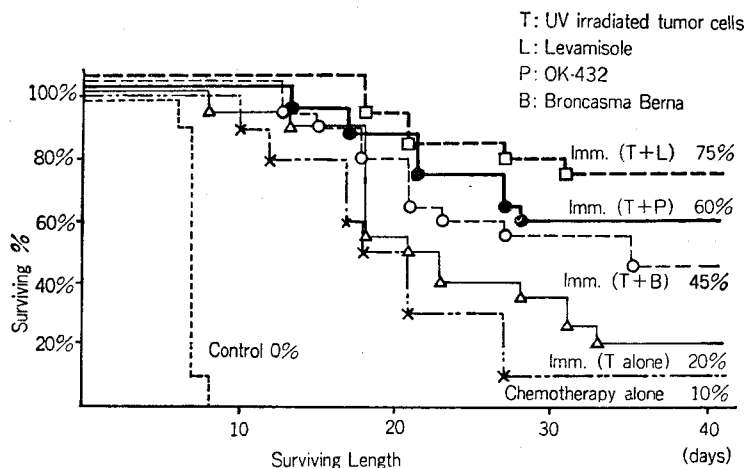


Fig. 2. % survival of experimental BDF<sub>1</sub> mice treated by chemoimmunotherapy.

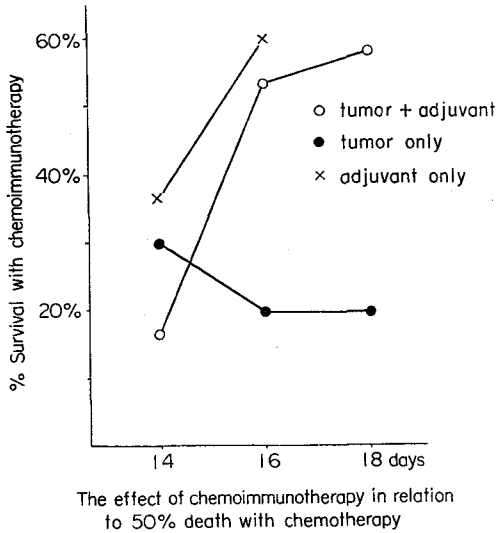
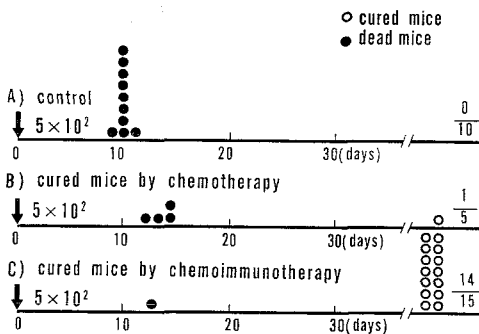
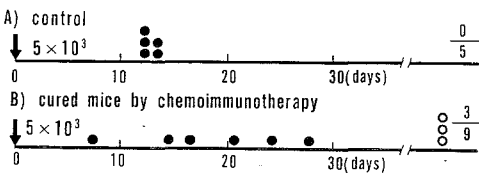


Fig. 3

#### 1) retransplantation of $5 \times 10^2$ cells



#### 2) retransplantation of $5 \times 10^3$ cells


Fig. 4. Retransplantation of L-1210 cells to BDF<sub>1</sub> mice cured by chemotherapy or chemoimmunotherapy.

んどのマウスは腫瘍死するということである (Fig. 4). したがって腫瘍細胞の抗原性や増殖の速さによっても違いはあろうが、宿主の獲得できる抗腫瘍能にはかなり厳しい限界があり免疫療法が成功するかどうかは宿主に残存する腫瘍細胞の数にかかっているものともいえる。それ故に、免疫療法に先駆する腫瘍摘出術、

化学療法などによる cytoreduction が充分に行なわれることが免疫療法成立の条件となると考えられる。化学療法の効果が期待できない stage III, IV, の進行癌に免疫療法の効果を求めることはきわめて困難であるといわざるをえない。

#### 3) 免疫賦活剤 (immunopotentiator)

免疫賦活剤が腫瘍免疫療法に応用できるためには、究極的に宿主の抗腫瘍性の成立を昂揚させるものでなければならない。BCG とその製剤は古くから使用されているが、わが国では、OK 432 や操担子菌類多糖体も広く使用されているが、臨床応用に関する基礎的知見は少ない。ただ留意すべきは、免疫賦活剤は動物実験でもみられたように、投与方法、量により効果が非常に異なる可能性があること、投与量により腫瘍死が促進される可能性があることである。このような事実は前述した2系のマウスで認められている。

#### 4) 人悪性腫瘍の免疫療法の現況

Morton や Morton の人癌における免疫療法の秀れた成績が 1969 年に報告され、世界の臨床家の注目をひくようになった。わが国においても過去数年間、腫瘍免疫の研究にたずさわる臨床医が増えている。免疫療法の評価を適格に下すことはきわめて困難であるが、世界の趨勢について一瞥してみたい。

McKneally らの治療成績は興味深い、肺癌患者を stage I が II, III に分類し、手術による腫瘍摘出後 BCG (Tice 株) を胸腔内に注入し感染させた後、INH 300 mg を12週間経口投与して経過観察した。なお対照群では BCG を投与せず INH のみが投与された。その成績は stage I の患者で26名中2名が再発したのみで対照群と比べて推計学的に有意の差が認められたが、stage II III の患者では BCG 投与の効果は認められなかった。Morton は局所リンパ節に転移を有した stage II melanoma の患者に BCG と他家 melanoma 細胞による免疫療法が有効であったが、stage III, IV は無効であったという報告を示している。泌尿器に関する腫瘍の免疫療法としては A. Morales らによる superficial bladder cancer の BCG 療法の成績が興味深い。手術療法や局所化学療法にもかかわらず再発反復する症例に対し、凍結乾燥 BCG 120 mg を膀胱内に注入し、2時間留置し、さらに BCG を皮内接種する治療を週1回計6回行なって膀胱鏡下に観察したところ、16名中14名が6~12カ月間寛解を続けているという。また一部患者の生検では

腫瘍細胞の浸潤は消失しており、膀胱粒膜下に BCG による肉芽性炎症が認められたという。以上、免疫療法の趨勢を効果の面からみると stage I, II などの tumor load のものに有効で進行癌では無効であることが臨床的にも立証されているものと思われる。しかし、免疫療法の新しい方向として、化学療法に、早期より免疫療法を併用して stage IV の進行癌に挑戦しようという試みがみられる。

Gutterman らは進行性乳癌患者に術後 adriamycin, cyclophosphamide, 5FU による化学療法と BCG による免疫療法を加えた FAC-BCG protocol を作製、FAC のみのものと比較している。もちろん FAC 療法自体が histolrical control に比べて非常によく、さらに BCG を加えると生存期間が推計学的に有意に延長している。同様に Pinsky らも進行癌に GAM 療法に *Corynebacterium parvum* を用いて免疫療法を行ない生存率の有意の延長をみている。いずれも化学療法が強力かつ有効であり、免疫療法に賦活剤が本来の目的のほかに、抗腫瘍剤による骨髄および免疫系の抑制を阻止しているものと思われる。

そのほか、急性骨髄性白血病では Bekesi らが neuraminidase 処理白血病細胞を用いた特異免疫療法と化学療法を併用して従来にはみられなかった良好な治

療成績をあげるとともに、小児の神経芽腫でも MER (methanol extraction residue of BCG) と化学療法による免疫化学療法により Pochedly らが秀れた成績を報告している。Fig. 5 は小児急性白血病が model として免疫療法と臨床的に成立する過程を示したものである。これは恐らくすべての人癌に適用されるものと思われる。免疫療法の成立に先立って、寛解導入療法による cytoreduction が行なわれ、さらに推持強化療法により充分な残存腫瘍細胞の cytoreduction がなされた後またはこれに併用して免疫療法が施行されるのが最も好ましい形である。免疫療法を行なう際には、宿主は免疫賦活剤に充分反応すべき免疫能を有している必要があること、免疫学的治癒は、残存腫瘍細胞が immunological threshold を下廻ったときに可能となる。しかし、免疫療法により、この threshold を上昇させることは可能である (Fig. 5)。

## 5) ま と め

以上免疫療法を人癌に応用するにあたって、三重大小児科教室で行なってきた基礎的研究も臨床治療経験をもとにして若干の知見をのべた。人癌における腫瘍免疫療法に関する基礎的知識はまだ乏しいが、実験腫瘍学でえられた事実を十分ふまえながら取組む必要が

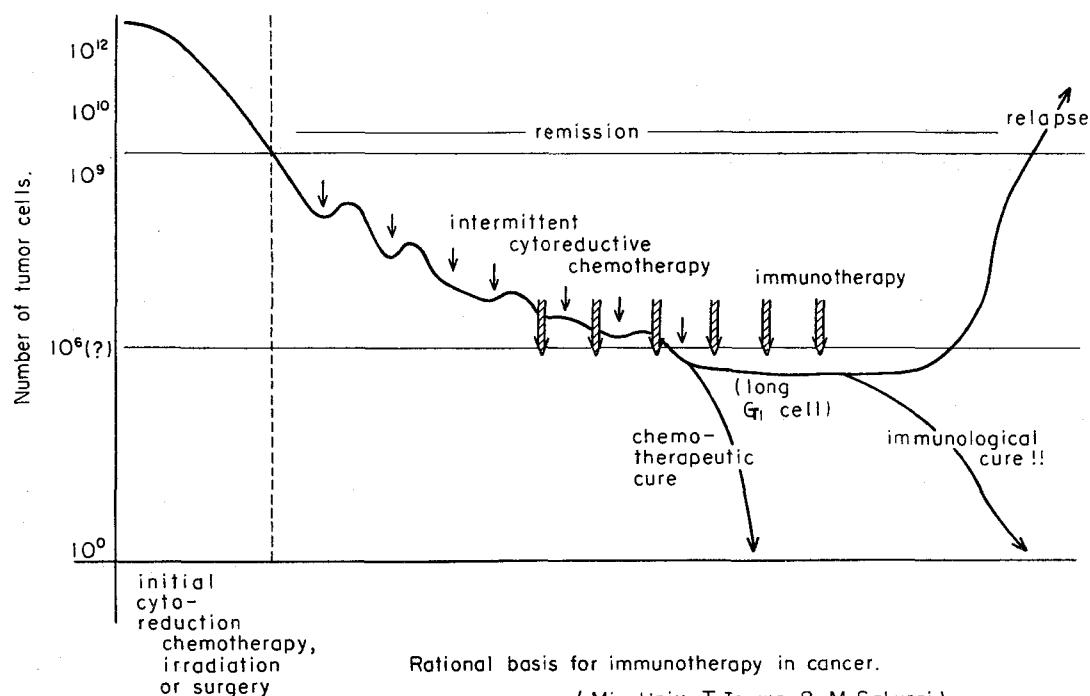


Fig. 5

あると思われる。進行癌における免疫療法の効果はそれに先駆ける化学療法などによる cytoreduction が免疫療法成立の前提条件となると考えられ、この点、よき化学療法のもとによき免疫療法の効果が期待できると思われる。

本論文の詳細は第28回泌尿器科中部連合会において発表した。発表の機会を与えていたがいた三重大多田茂教授、座長の大阪大園田孝夫教授に深謝する。また、長い間腫瘍免疫に熱意をもやしてこられた恩師井沢道教授に敬意を表するとともにその御指導に深謝する。本研究の1部は文部省科学研究費、厚生省がん研究助成金、子供の癌を守る会助成金の援助を受けた。

### 参 考 文 献

- 1) 井沢 道・桜井 実：小児白血病と免疫学小児医学, 5: 165~192, 1972.

- 2) 桜井 実：小児悪性腫瘍における免疫能と免疫療法の問題点。癌の臨床, 20: 808~812, 1974.
- 3) 井沢 道・桜井 実：悪性腫瘍と免疫。小児科臨床, 30: 1007~1012, 1977.
- 4) 桜井 実・井沢 道：小児急性白血病の免疫療法とその基礎的研究。癌と化学療法, 3: 439~450, 1976.
- 5) 内田幸憲・桜井 実・井沢 道・ほか：腫瘍特異免疫療法における各種 adjuvant の抗腫瘍免疫効果の評価。癌と化学療法, 5: 553~560, 1978.
- 6) T. Izawa and M. Sakurai: Specific active immune responses against leukemic antigens. Gann monograph, 21: 211~216, 1978.
- 7) Immunotherapy of cancer, present status of trials in man. edited by W. D. Terry and D. Windhorst, Raven Press, N.Y. 1978.

(1979年3月1日受付)